Versuche zur Synthese bizyklischer Basen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Gerhard Steinke

aus Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Juni 1936
Tag der Promotion: 14. Oktober 1936

Jena 1936

Universitäts-Buchdruckerei Gustav Neuenhahn, Jena

379

Referenten: Prof. Dr. K. Bodendorf
Prof. Dr. C. Mannich

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

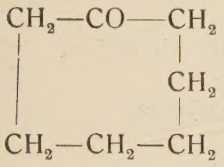
Meinen lieben Eltern

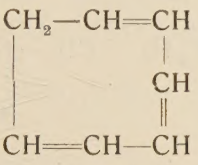
Digitized by the Internet Archive
in 2026

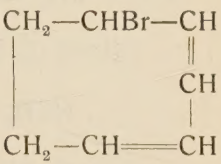
https://archive.org/details/IA41535701_0037

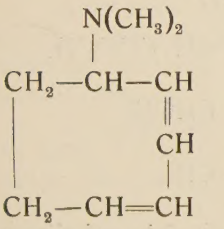
Theoretischer Teil.

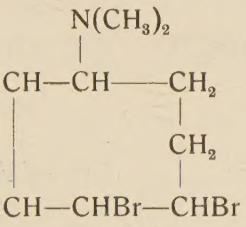
Über den synthetischen Aufbau bizyklischer Basen sind bisher besonders in der Gruppe der Tropinabkömmlinge eine Reihe bedeutender Arbeiten erschienen. *Willstätter* [1]) führte zuerst den Aufbau des Tropidins und Tropins aus Suberon durch und bewies damit endgültig deren Konstitution.

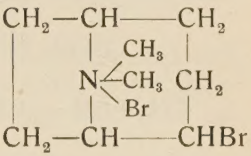


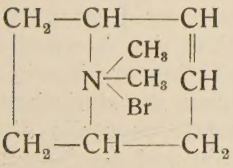


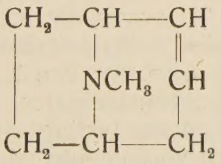


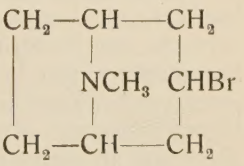


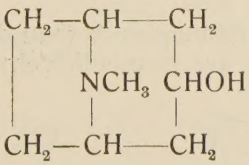










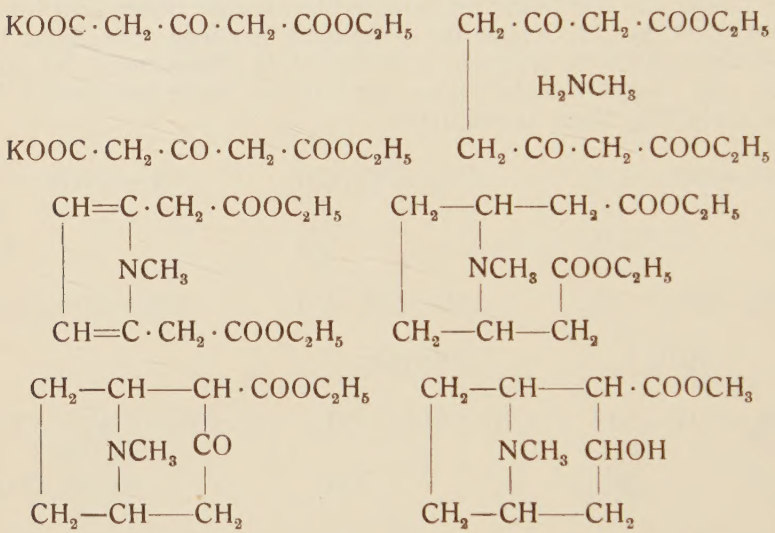


Durch Einwirkung von Kohlendioxyd auf das Natriumsalz des Tropinons erhielt er [2]) razemisches Ekgonin, das in r-Cocain übergeführt wurde.

1) Liebigs Ann.: **317,** 307 (1901); Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **34,** 129 (1901); Liebigs Ann.: **326,** 1 (1903).

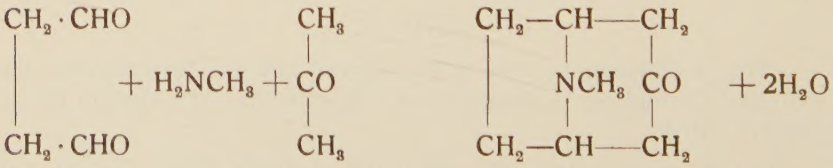
2) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **34,** 1457 (1901).

Später entwickelte *Willstätter*[3]) mit seinen Mitarbeitern eine Totalsynthese des razemischen ψ-Cocains, die vom Azetondikarbonsäureester ausging.



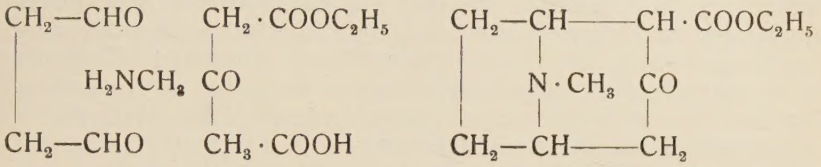
Eine praktische Gewinnung des Cocains ließ sich auf dieser Methode nicht aufbauen, da schon die erste Stufe des Reaktionsverlaufs, die Elektrolyse des Aethylesterkaliumsalzes der Azetondikarbonsäure, nur in einer Ausbeute von 3 bis 5% Succinyldiessigester ergibt. Das Auftreten von Isomeren, die durch die sterischen Verhältnisse des Tropinsystems bedingt sind, setzte ebenfalls die Ausbeute an dem natürlich vorkommenden l-Cocain und dψ-Cocain erheblich herab.

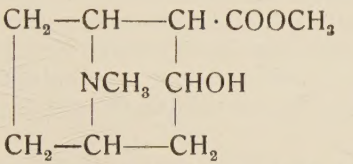
Einen einfacher verlaufenden Aufbau des Tropins fand *Robinson*[4]) in der Synthese aus Succindialdehyd mit Methylamin und Azeton.



3) Liebigs Ann.: **422**, 15 (1921); **434**, 111 (1923).
4) Soc. **111**, 762 (1917).

Die Methode wurde dann von *Willstätter* [5]) so modifiziert, daß er an Stelle von Azeton den Monoaethylester der Azetondikarbonsäure verwandte und damit zum Ekgonin gelangte.



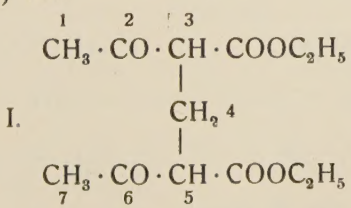


Alle diese Methoden haben eine praktische Bedeutung nicht erlangen können. Die Industrie [6]) gewinnt Cocain und Atropin nach wie vor aus ihren Stammdrogen, da dieser Prozeß bedeutend wirtschaftlicher ist.

Die geschilderten Arbeiten haben das gemeinsame Prinzip, daß in einen 7-Ring eine Stickstoffbrücke eingebaut wird, wobei allerdings die Bildung des Ringes und der Einbau der Brücke in der gleichen Reaktionsphase ablaufen kann.

Es ergibt sich nun die Frage, ob man nicht auf praktisch leichter zugänglichem Wege zu solchen siebengliedrigen Ringsystemen gelangen kann, die den Einbau einer N-Brücke gestatten.

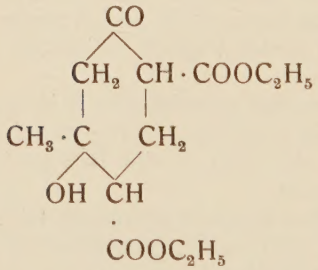
Die Bearbeitung dieser Frage erschien mir wegen der zu erwartenden physiologischen Wirksamkeit solcher bizyklischer Basen von Interesse. Eine naheliegende Möglichkeit, um zu siebengliedrigen Ringen von den angedeuteten Eigenschaften zu gelangen, könnte darin bestehen, 1, 5-Diketone zum Ringschluß zu bringen. Ein geeignetes, leicht zugängliches 1, 5-Diketon liegt im Methylenbisazetessigester (I) vor.



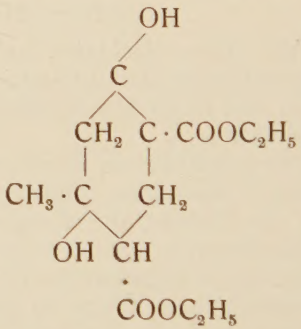
5) Liebigs Ann.: **434,** 121 (1923).
6) Journ. f. prakt. Chem. **116,** 276 u. 285 (1927).

Dieser Ester wurde zuerst von *Knoevenagel* und *Klages* [7]) aus Azetessigester und Formaldehyd bei Gegenwart von Aminen dargestellt. Bei genauerer Untersuchung der Reaktion stellte *Rabe* [8]) später fest, daß Azetessigester und Formaldehyd auch ohne Zusatz einer Base zu Methylenbisazetessigester kondensiert werden. Ließ er dagegen auf 1 Mol Azetessigester Paraformaldehyd bei Gegenwart von 1/17 Mol Piperidin einwirken, so erhielt er ein anderes Produkt, das im Gegensatz zu dem leicht beweglichen Methylenbisazetessigester ein zähes Öl darstellte und aus Methylzyklohexanolondikarbonsäureester bestand. Dieser Körper ist aus Methylenbisazetessigester durch Aldolkondensation der Gruppen 1, 6 entstanden. *Rabe* konnte das Kondensationsprodukt in einen festen und einen flüssigen Anteil zerlegen und betrachtet den festen Anteil als die Ketoform (II), den flüssigen als die Enolform (III).

II.

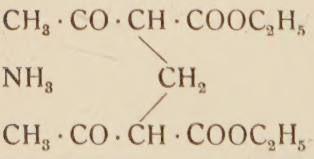


III.

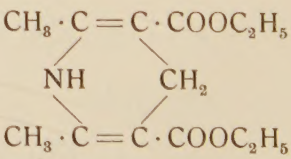


Ich fand, daß Azetessigester und Formaldehyd ohne Kondensationsmittel miteinander nicht reagieren. Es genügt jedoch die Zugabe von 1 g Natriumbikarbonat auf 1 Mol Azetessigester, um die Reaktion in der von *Rabe* [9]) beschriebenen Weise auszuführen.

Die beiden Carbonyle reagieren, wie *Knoevenagel* [7]) ebenfalls gezeigt hatte, sehr leicht mit Ammoniak unter Bildung von Dihydrolutidindikarbonsäureester (IV).



IV.

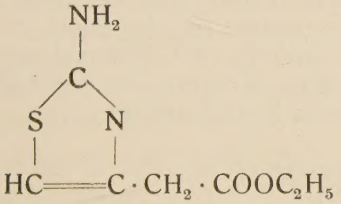


7) Liebigs Ann.: **281,** 95 (1894).
8) Liebigs Ann.: **323,** 97 (1902); **332,** 1 (1904).
9) Liebigs Ann.: **332,** 10, Vorschrift II. (1904).

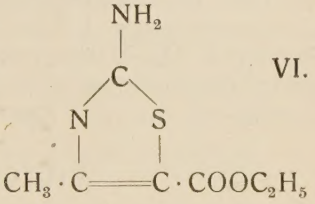
Wenn man nun in 1,7-Stellung den Ring schließen könnte, dann hätte man das gewünschte System. Es erschien mir aussichtsreich zu versuchen, 1, 7-Dibrommethylenbisazetessigester durch Entziehung von Brom mit Hilfe eines geeigneten Metalles zum Ringschluß zu bringen. Der 1, 7-Dibrommethylenbisazetessigester ist bisher noch nicht beschrieben worden. Zu seiner Darstellung kann man zwei Wege benutzen. Man könnte ihn entweder durch Kondensation des γ-Bromazetessigesters mit Formaldehyd gewinnen, oder auch durch Bromierung von Methylenbisazetessigester unter ähnlichen Bedingungen, wie sie von *Conrad* [10]) zur Darstellung des γ-Bromazetessigesters angegeben werden.

Über den Vorgang der Halogenierung des Azetessigesters wurden nach der Darstellung des γ-Bromazetessigesters durch *Duisburg* [11]) von verschiedenen Forschern eingehende Untersuchungen angestellt. *Nef* [12]) hielt diesen Ester für ein Gemisch von α- und γ-Bromazetessigester, da er einen inkonstanten Siedepunkt beobachtete. *Steude* [13]), der Azetessigester ohne Kühlung bromierte, erhielt bei der Kondensation seines Bromesters mit Thioharnstoff nur ein Reaktionsprodukt, den 2-Aminothiazol-4-methylkarbonsäureester (V), und bewies damit die γ-Stellung des Broms. Dagegen ergibt der von *Schönbrodt* [14]) aus Kupferazetessigester dargestellte Bromazetessigester mit Thioharnstoff 4-Methyl-2-aminothiazolkarbonsäureester (VI). Es liegt also der α-Bromester vor.

V.



VI.



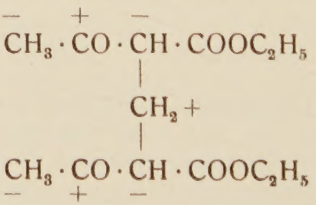
Auch *Hantsch* und *Epprecht* [15]) kommen zu dem Ergebnis, daß der *Duisbergsche* Ester nur aus γ-Bromazetessigester besteht. Sie bromierten ebenfalls bei Zimmertemperatur. Erst *Conrad* [10]) gelang es, das Verhalten des Broms aufzuklären, indem er die Bedingungen der Bromeinwirkung wechselte. Wird der Azetessigester bei Zimmertemperatur unter Wasserkühlung bromiert und bleibt das Re-

10) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **29,** 1043 (1896).
11) Liebigs Ann.: **213,** 137 (1882).
12) Liebigs Ann.: **266,** 77 (1891).
13) Liebigs Ann.: **261,** 27 (1891).
14) Liebigs Ann.: **253,** 175 (1889).
15) Liebigs Ann.: **278,** 61 u. 71 (1893).

aktionsgemisch 12 Stunden unter Bromwasserstoffdruck stehen, so bildet sich nur γ-Bromazetessigester. Läßt man in der Kälte, unter 0^0, Brom auf Azetessigester einwirken und arbeitet die Flüssigkeit sofort auf, nachdem die Bromeinwirkung beendet ist, so erhält man nur den α-Ester. Zugleich stellte *Conrad* [10]) fest, daß sich α-Bromazetessigester allmählich in den γ-Ester umlagert.

Das Ergebnis dieser Forschungen ist also, daß die Bromierung den Azetessigester zunächst an der Methylengruppe unter Bildung von α-Bromester angreift. Der α-Ester lagert sich allmählich in den γ-Ester um. Die Geschwindigkeit dieser Reaktion wird durch Bromwasserstoff stark beschleunigt. Der Reaktionsverlauf ist in neuester Zeit von *Kröhnke* [16]) eingehend untersucht worden. Er beobachtete die α-γ-Wanderung des Broms, die nur bei Gegenwart von Bromwasserstoff eintritt, auch bei anderen Ketonen geeigneter Konstitution, z. B. dem Benzoylazeton. Der Verfasser führt sie darauf zurück, daß der Bromwasserstoff das an der Methylengruppe locker gebundene Brom reduziert und dadurch eine intermolekulare Bromierung am γ-Kohlenstoffatom ermöglicht, an welchem das Brom fester gebunden ist. Die Reduzierbarkeit des Broms ist abhängig von der Gegenwart auflockernder Gruppen.

Wendet man diese Erkenntnis auf den Methylenbisazetessigester an, so ist anzunehmen, daß das Brom auch hier zunächst in 3, 5-Stellung eintreten wird. Ob bei der Umlagerung die Stellungen 1, 7 oder die Stellung 4 bevorzugt wird, läßt sich mit Sicherheit nicht voraussagen. Es sprechen aber gewisse Überlegungen für die Stellung 4. Die Nachbarschaft der Carbonyl- und Carboxylgruppen lockert die H-Atome in 3- und 5-Stellung so stark auf, daß bei der Bromierung der erste Angriff an diesen Stellen erfolgt.



Während aber beim Azetessigester das Bromatom die γ-Stellung aufsucht (die γ-Stellung ist zwar auch negativ, aber w e n i g e r stark als die α-Stellung), ist beim Methylenbisazetessigester zu erwarten, daß bei der Umlagerung die p o s i t i v e Stellung 4 bevorzugt werden wird.

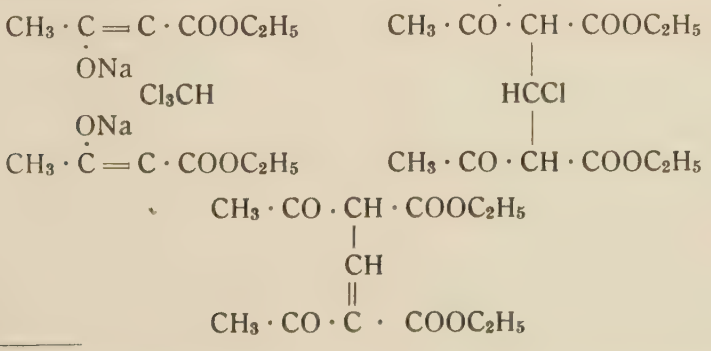
16) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 614 (1936).

Obwohl nach dieser Überlegung die Aussicht auf Gewinnung von 1, 7-Dibrommethylenbisazetessigester durch Bromierung von Methylenbisazetessigester nicht günstig war, habe ich doch in dieser Richtung zahlreiche Versuche ausgeführt.

Die Bromierung des Methylenbisazetessigesters wurde bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt und das Reaktionsgemisch nach verschieden langer Einwirkung des entstehenden Bromwasserstoffs aufgearbeitet. Immer erhält man ein gelbbraunes, zähflüssiges Öl, welches sich bei der Destillation im Vakuum zersetzt. In dem destillierten Anteil des unter Eiskühlung dargestellten und einer mehrstündigen Bromwasserstoffeinwirkung überlassenen Produktes befanden sich Kristalle, die mit dem später zu beschreibenden Bromkörper (IX) identisch sind.

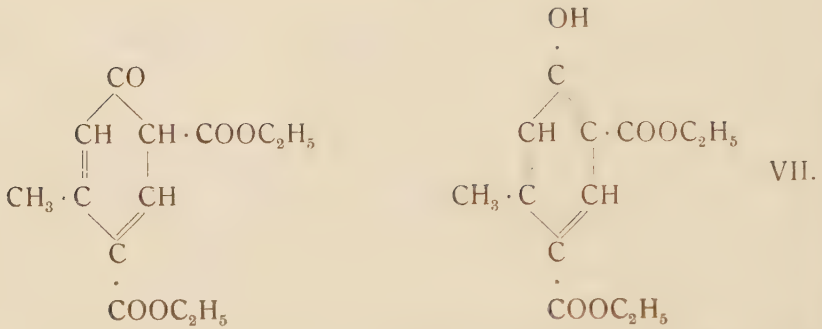
Um die Stellung des Bromes im Molekül des Reaktionsproduktes zu ermitteln, wurde sein Verhalten gegenüber Thioharnstoff untersucht. An den Kohlenstoffatomen 1, 3, 5, 7 können sich die beiden Bromatome nach beendeter Reaktion nicht befinden. Dann hätte man ein α-Bromketon vom Typus des Bromazetessigesters erhalten, das nach *Steude* [17]) mit Thioharnstoff zu einem Thiazol kondensiert werden kann. Ein Thiazolderivat konnte aber nicht dargestellt werden.

Die Einwirkung von Zink in alkoholischer Lösung, die später noch ausführlich beschrieben wird, führt zu dem gleichen Produkt wie die Kondensation von Natriumazetessigester mit Chloroform und Natriumaethylat. Man erhält ebenfalls m-Oxyuvitinsäurediaethylester (VII). *Oppenheim* und *Pfaff* [18]) erhielten die m-Oxyuvitinsäure auch aus dem Natriumderivat des Essigesters und Tetrachlorkohlenstoff.



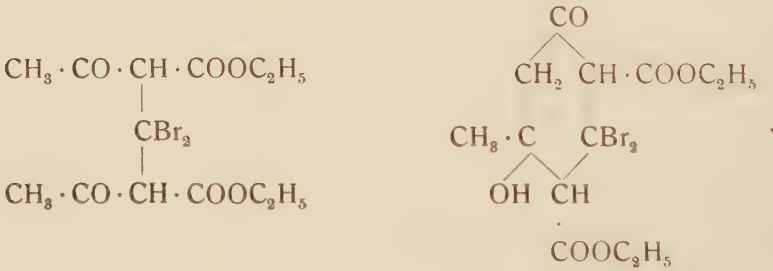
17) l. c.

18) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **7**, 929 (1874) u. **8**, 884 (1875) u. **9**, 321 (1876).



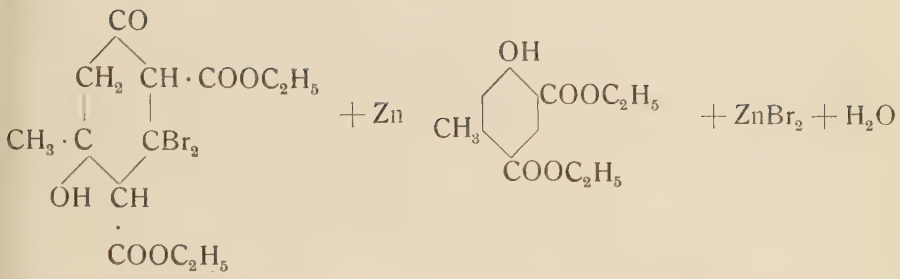
VII.

Es ist also anzunehmen, daß bei der Einwirkung von Brom auf Methylenbisazetessigester zunächst 4, 4-Dibrommethylenbisazetessigester entsteht, der bei der Neigung der 1, 5-Diketone zur Bildung sechsgliedriger Ringe sofort in den 3-Dibrommethylzyklohexanolondikarbonsäureester (VIII) übergeht.

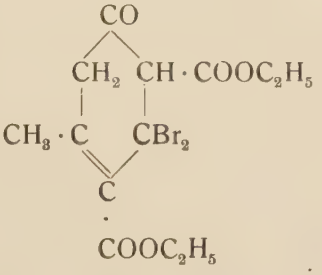


VIII.

Durch diese Annahme erhält die Verbindung den Charakter eines β-Oxy- und β-Halogensäureesters. Diese Eigenschaften bestätigten sich auch. Schon nach längerem Stehen spaltet das Reaktionsprodukt Bromwasserstoff und Wasser ab und nimmt zugleich eine dunkle Farbe an. Auch die hohe Viskosität dieses Bromkörpers spricht für eine Ringbildung, wenn man sie mit den Eigenschaften der offenen und zyklischen Form des Methylenbisazetessigesters vergleicht. Das Verhalten der Verbindung gegenüber Zink beweist endgültig, daß der soeben beschriebene Körper ein ringförmiges System sein muß. Im Verlauf dieser Reaktion wird Wasser und Bromwasserstoff abgespalten. Zink entwickelt mit diesen den für die Reduktion des zweiten Broms nötigen Wasserstoff. Die Carbonylgruppe wird enolisiert und man erhält den m-Oxyuvitinsäureester:



Arbeitet man die Lösung des Bromkörpers (VIII) nicht gleich nach beendeter Bromierung auf, sondern läßt die Flüssigkeit mehrere Stunden unter Bromwasserstoffdruck stehen, so scheiden sich aus dem öligen Produkt nach einigen Tagen Kristalle ab, die durch Abspaltung eines Moleküls Wasser aus dem Körper (VIII) entstanden sind. Man erhält den 3-Dibrom-5-methylzyklohexenon-2, 4-dikarbonsäureester (IX).



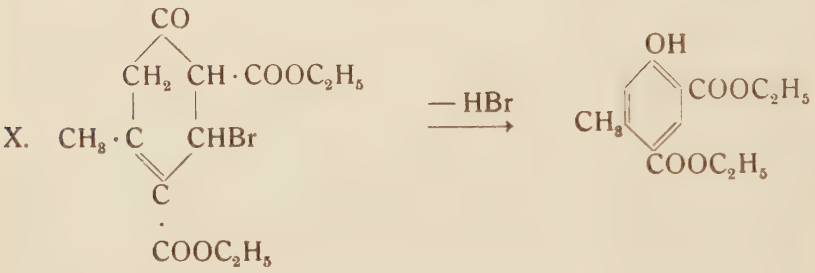
IX.

Auf ähnliche Weise hatte *Knoevenagel* [19]) eine Reihe von 1, 5-Diketonen zu zyklischen Verbindungen kondensiert, die durch Austritt von Wasser in Derivate des Zyklohexenons übergingen. Diese entstehen, wenn man die Diketone in der Wärme mit Säuren oder Alkalien behandelt oder auch beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in ihre konzentrierten absolut-ätherischen oder alkoholischen Lösungen.

Verlängert man die Einwirkungszeit des Bromwasserstoffs auf den Bromkörper (VIII) auf etwa 48 Stunden, so enthält das Reaktionsprodukt nicht mehr den Bromkörper (IX). Nach den Erfahrungen von *Kröhnke* [20]) kann wohl angenommen werden, daß neben

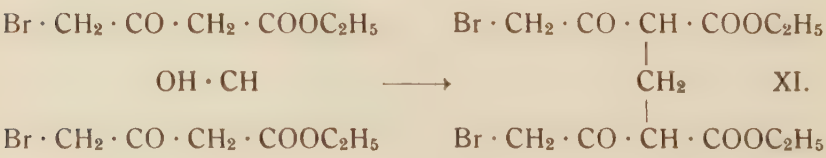
19) Liebigs Ann.: **281,** 26 (1894) u. **288,** 335 (1895) u. **303,** 23 (1898).
20) l. c.

der Wasserabspaltung durch den Bromwasserstoff auch die Reduktion eines Bromatoms bewirkt wird, welche zur Bildung des Körpers (X) führt, der aber nicht isoliert wurde. Hierfür spricht das Verhalten des aufgebarbeiteten Reaktionsproduktes gegenüber Thioharnstoff. Durch die Einwirkung dieser Base wird Bromwasserstoff abgespalten und dadurch m-Oxyuvitinsäureester gebildet.



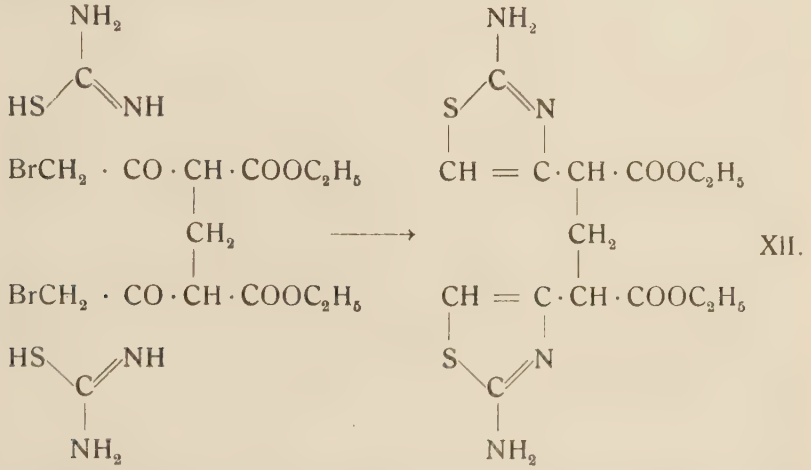
Bei der geringen Stabilität der Dihydrobenzolderivate ist es durchaus möglich, daß dieser β-Halogensäureester (X) schon durch eine schwache Base wie Thioharnstoff nach erfolgter Enolisierung der Carbonylgruppe in das benzoide System übergeführt wird.

Die zweite Möglichkeit zur Gewinnung des 1, 7-Dibrommethylenbisazetessigesters besteht in der Kondensation des γ-Bromazetessigesters mit Formaldehyd. Auch hier muß natürlich damit gerechnet werden, daß das Brom an die 4, 4-Stellung des Methylenbisazetessigesters wandert. Diese Umwandlung wird besonders bei Gegenwart von Bromwasserstoff eintreten. Um dies zu verhindern, muß bei der Kondensation ständig ein Überschuß von Natriumbikarbonat vorhanden sein. Die Reaktion geht langsamer, als beim Azetessigester. Der Dibrommethylenbisazetessigester bildet sich außerdem nicht quantitativ, auch wenn man die Reaktionszeit verlängert. Ein Erwärmen des Reaktionsgemisches mußte vermieden werden, da dann die Gefahr bestand, daß sich ein Derivat des Methylzyklohexanolondikarbonsäureesters bildete.



XI.

Der 1, 7-Dibrommethylbisazetessigester (XI) ist ein leicht bewegliches, fast farbloses Öl. Nach längerem Stehen nimmt es eine gelbbraune Farbe an, ohne aber Zersetzungserscheinungen zu zeigen. Auch durch sein Verhalten gegenüber Thioharnstoff unterscheidet er sich von dem Bromierungsprodukt des Methylenbisazetessigesters. Mit 2 Mol Thioharnstoff bildet er den Methylenbis-μ-aminothiazolessigester (XII).

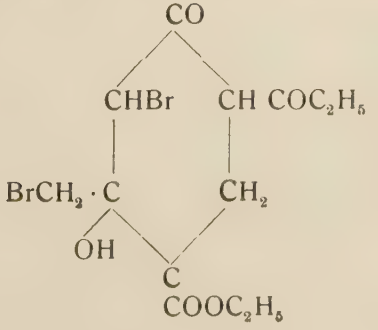


XII.

Hieraus folgt, daß der Körper (XI) tatsächlich der 1, 7-Dibrommethylenbisazetessigester ist und in dem Reaktionsprodukt aus γ-Bromazetessigester und Formaldehyd enthalten ist.

Bei der Einwirkung von Bromwasserstoffeisessig erhält man übrigens nicht den entsprechenden zyklischen Körper, sondern eine kristallisierte Substanz von der Formel $C_{21}H_{25}O_9Br_2$, die aber nicht weiter untersucht wurde.

Nach längerem Stehen nimmt der Dibrommethylenbisazetessigester eine zähflüssige Konsistenz an und reagiert dann nicht mehr mit Thioharnstoff unter Bildung des Körpers (XII). Er hat sich also in die zyklische Form (XIII) umgelagert:

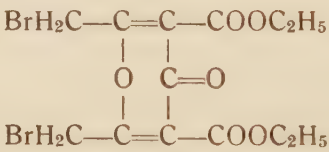


XIII.

Über die Einwirkung von Metallen auf einige Dibromketosäureester.

Der Ringschluß des 1, 7-Dibrommethylenbisazetessigesters in 1, 7-Stellung sollte durch Einwirkung von Metallen durchgeführt werden, auf ähnliche Weise, wie früher Zykloparaffine dargestellt wurden. *Freund* [21]), *Gustavson* [22]), *Perkin* [23]) und andere haben durch Erwärmen konzentrierter Lösungen von dibromsubstituierten Paraffinen mit Zinkstaub oder fein verteiltem Natrium Zykloparaffine erhalten. Um die intramolekulare Reaktion gegenüber der bimolekularen zu begünstigen, wurde die Konzentration möglichst gering gehalten. Dabei wurden die Erfahrungen *Zieglers* [24]) berücksichtigt, der bei der Kondensation von Dinitrilen, z. B. mit Phenylaethyllithiumamid, und anschließender Verseifung zu zyklischen Ketonen die besten Ausbeuten in stark verdünnter Lösung erhielt.

Bevor nun das Verhalten der Bromkörper (VIII) und (XI) gegenüber Metallen untersucht wurde, erschien es zweckmäßig, einige Metalle an einer geeigneten Bromverbindung zu prüfen. Hierzu wurde der Dibromdimethylpyrondikarbonsäureester (XIV) von *Palazzo* [25]) benutzt.



XIV.

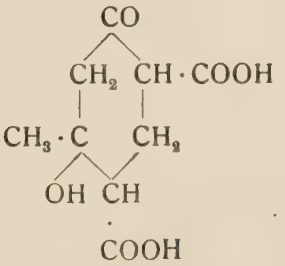
Dieser ist ein gut kristallisierender Körper, der sich vom Dibrommethylenbisazetessigester (XI) dadurch unterscheidet, daß sich an Stelle der Methylenbrücke eine Carbonylgruppe befindet. Die beiden anderen enolisierten Carbonyle sind miteinander verätherт. Der Ester wurde zu 10% in wasserfreien Lösungsmitteln gelöst und bis zu 4 Tagen der Einwirkung verschiedener Metalle bei der Siedetemperatur der gewählten Flüssigkeit überlassen.

Magnesium in Benzol und Kupferpulver in Alkohol reagierten überhaupt nicht mit dem Ester. Nach der Einwirkung von fein verteiltem Natrium in Benzol, Toluol und Xylol entstanden, besonders aber im Xylol, nur harzige Produkte. Ein Teil des Ausgangs-

21) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **15,** 2362 (1882).
22) Journ. f. prakt. Chem. **36,** 300 (1887) u. **76,** 512 (1907).
23) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **27,** 217 (1894).
24) Liebigs Ann.: **504,** 94 (1933) u. **511,** 1 (1934).
25) Ref. Chem. Zentralblatt 1905 I, 1258/59.

materials wurde zurückgewonnen. Behandelte man den Ester mit Zinkpulver in Benzol oder Toluol, so verlief die Reaktion ähnlich. Aus der Benzollösung erhielt man nur ein rotbraunes zähflüssiges Öl neben unverändertem Dibromester, während in der Toluollösung nur ein undefinierbarer Sirup entstanden war. In absolut-alkoholischer Lösung verlief die Reaktion recht heftig unter Wärmeentwicklung. Aus dem aufgearbeiteten Rückstand ließ sich Dimethylpyrondikarbonsäureester isolieren. Wahrscheinlich ist hier partiell Bromwasserstoff abgespalten worden, der mit Zink einen Teil des Ausgangsmaterials reduzierte.

Ebenso verhielt sich der Dibrommethylenbisazetessigester gegenüber Zinkpulver, das wie bei den oben beschriebenen Versuchen auch mit Quecksilberchlorid aktiviert worden war. Aus dem Reaktionsprodukt konnten durch mehrfache Destillation bei stark vermindertem Druck bromfreie Öle abgetrennt werden. In dem hochsiedenden Anteil ließ sich Methylenbisazetessigester als Methylenbismethylpyrazolon [26]) nachweisen. Auch die zyklische Form dieses Esters war in dem nicht einheitlichen Destillat enthalten. Bei der Verseifung erhielt man die entsprechende Säure, die 5-Methyl-5-oxyzyklohexanon-2, 4-dikarbonsäure (XV).



XV.

Die Einwirkung von Naturkupfer C in Benzol, Toluol und Xylol brachte ebenfalls nicht das gewünschte Ergebnis. Aus den erhaltenen zähen Ölen ließ sich kein bromfreier Körper isolieren. Kupferbromid war auch nicht nachzuweisen.

Über das Verhalten des Bromkörpers VIII gegenüber aktiviertem Zink wurde schon an anderer Stelle berichtet. Der m-Oxyuvitinsäureester bildete sich bei der Behandlung des 3-Dibrommethylzyklohexanolondikarbonsäureesters (VIII) mit Zink in alkoholischer Lösung, ebenso wie in Benzol. Die Einwirkung von

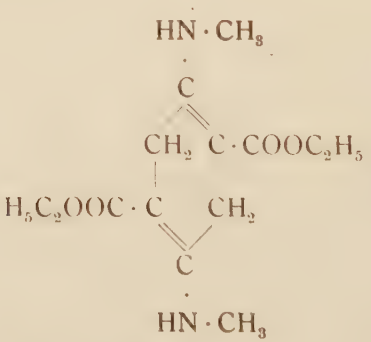
26) Liebigs Ann.: **323**, 97 (1902).

Kupfer und kolloidalem Silber verlief ergebnislos. Man erhielt nur zähflüssige, zur Verharzung neigende, stark bromhaltige Rückstände.

Die Versuche über den Ringschluß des Methylenbisazetessigesters, deren zahlreiche Variationen und mühvollen Aufarbeitungen in allen Einzelheiten nicht beschrieben werden sollen, haben gezeigt, daß das Problem auf dem angedeuteten Wege nicht zu lösen ist. Offenbar ist die Möglichkeit zu Ausweichreaktionen bei dem reaktionsfähigen Ausgangsmaterial zu groß. Ob es möglich ist, den Ringschluß auf anderem Wege zu bewirken, soll weiter untersucht werden.

Zugleich mit den Ringschlußversuchen wurden orientierende Versuche über die Kondensation von Diketonen mit Aminen ausgeführt. Über ähnliche Kondensationen von Diketonen mit Basen sind eine Reihe von Arbeiten bekannt geworden. *Hantsch* [27]) entdeckte die Synthese von Pyridinabkömmlingen aus 1, 5-Diketonen und Ammoniak, die dann von *Knoevenagel* [28]) weiterentwickelt wurde. Ferner gehört hierher die Kondensation von Diphenylazylessigsäure mit Ammoniak zu Diphenylpyridin-karbonsäure [29]). 1, 4-Diketone verhalten sich ebenso. So bildet Succinyldiessigester mit Methylamin Methylpyrroldiessigester [30]).

Die Einwirkung von Methylamin auf zyklische Diketone ist auch schon beschrieben worden. Man erhält hier keinen Ring mit einer Stickstoffbrücke. Behandelt man Succinylobernsteinsäureester mit Methylamin, so entsteht vielmehr Bismethylamino-dihydroterephtalsäureester [31]) (XVI).

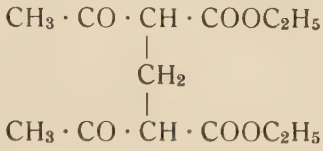


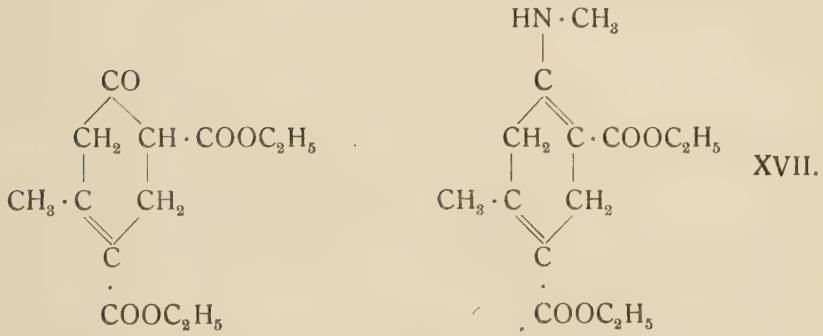
XVI.

27) Liebigs Ann.: **215,** 44 (1882).
28) Liebigs Ann.: **281,** 36, 56 95 (1894).
29) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **20,** 2756 (1887).
30) Liebigs Ann.: **422,** 24 (1921).
31) Liebigs Ann.: **404,** 300 (1914).

Diese Versuche wurden zum Teil nachgearbeitet und außerdem die Einwirkung von Methylamin auf Methylenbisazetessigester untersucht. Ammoniak bildet mit diesem Dihydrolutidindikarbonsäureester [32]). Mit Methylamin wurde nicht die entsprechende Methylverbindung erhalten, die Reaktion nimmt in diesem Fall einen ganz anderen Verlauf.

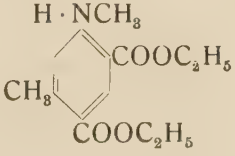
Es entsteht zunächst der Methylzyklohexenondikarbonsäureester, dessen Carbonylgruppe mit Methylamin unter Bildung des Methylamino-methyldihydroisophtalsäureesters (XVII) reagiert.





XVII.

Diese Verbindung ist ein dickflüssiges Öl und stellt eine recht empfindliche Substanz dar. Durch Einwirkung des Luftsauerstoffes geht sie allmählich in den wasserstoffärmeren Methylaminomethylisophtalsäureester über (XVIII). Eine ähnliche Dehydrierung tritt z. B. ebenso leicht bei dem eben erwähnten Bismethylaminodihydroterephtalsäureester (XVI) ein [33]).

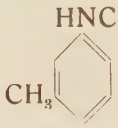


XVIII.

32) l. c.
33) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **48**, II, 1267 (1916).

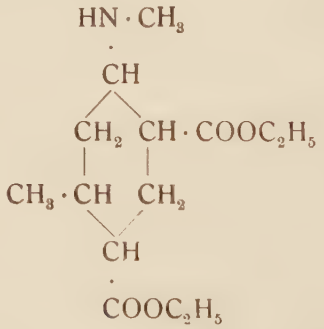
Körper XVIII ensteht auch in geringer Menge, wenn man die Dihydroverbindung destilliert. Er ist eine kristalline Substanz und hat kaum noch basische Eigenschaften.

Durch Verseifung des Esters und Abspalten von Kohlendioxyd wird die Verbindung zu N · Methyl-m-toluidin (XIX) abgebaut. Läßt man auf den Methylamino-methyldihydroisophtal-



XIX.

säureester (XVII) Salzsäure einwirken, so wird der Dihydroester disproportioniert und es entsteht neben dem Körper XVIII dessen Hexahydroverbindung der 1-Methylamino-5-methylzyklohexanon-2, 4-dikarbonsäureester (XX).



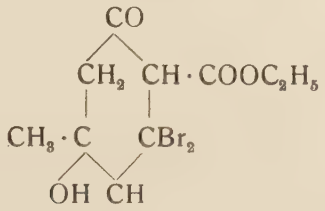
XX.

Dasselbe geschieht z. B. auch beim Dihydrolutidindikarbonsäureester (IV) [34]), der dabei Lutidindikarbonsäureester und Dimethylpiperidindikarbonsäureester liefert, welcher allerdings schwer in reinem Zustande zu isolieren ist.

34) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **35**, 1797 (1902).

Praktischer Teil.

3-Dibrom-5-methyl-oxyzyklohexanon-2, 4-dikarbonsäureester (VIII).



136 g (½ Mol) Methylenbisazetessigester werden in 200 g Schwefelkohlenstoff gelöst. In diese Flüssigkeit läßt man allmählich eine Lösung von 160 g (2 Mol) Brom in 150 g Schwefelkohlenstoff eintropfen und kühlt mit Eiswasser, um eine Temperaturerhöhung zu vermeiden. Das Brom wird leicht aufgenommen. Die Abgabe von Bromwasserstoff beginnt erst, nachdem etwa die Hälfte des Broms verbraucht ist. 6—7 Stunden nach beendeter Reaktion wird die Flüssigkeit mit viel Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Chlorkalzium wird die Lösung bei einer Temperatur von 25° im Vakuum vom Schwefelkohlenstoff befreit. Man erhält so ein gelb bis orange gefärbtes, an der Luft schwach rauchendes, schwer bewegliches Öl, das sich schon nach mehreren Stunden dunkelbraun färbt. Die Ausbeute beträgt 84% d. Th. Beim Versuch, den Körper durch Destillation oder Kristallisation zu reinigen, erhält man ein Zersetzungsprodukt, das im folgenden Abschnitt beschrieben wird.

Die Brombestimmung des Rohproduktes gibt daher keinen theoretischen Wert.

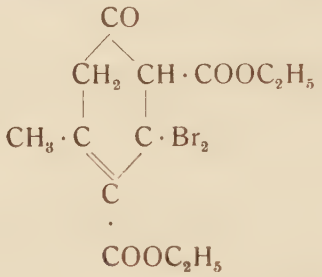
0,4924 g Sbst.: 0,4174 g AgBr.

$C_{13}H_{18}O_6Br_2$ (429,97): Ber. Br 37,17.
Gef. Br 36,1.

Läßt man auf das Bromierungsprodukt 48 Stunden Bromwasserstoff einwirken, so wird ein Teil des Broms wieder abgespalten. Es muß also in dem Öl der Monobrom-methylzyklohexenondikarbonsäureester enthalten sein, dessen Vorhandensein die später beschriebene Einwirkung von Thioharnstoff erklärt.

0,3502 g Sbst.: 0,2316 g AgBr.
Gef. Br 28,14.

3-Dibrom-5-methylzyklohexenon-2, 4-dikarbonsäureester (IX).



Läßt man den Dibrom-methylzyklohexanolondikarbonsäureester mehrere Tage bei Zimmertemperatur stehen, so verändert sich der Körper. Seine Farbe wird ganz dunkel und die Bromwasserstoffabgabe nimmt zu. Gleichzeitig scheiden sich Kristalle ab, deren Ausbeute sich auf Zusatz von Alkohol vermehrt. Aus Alkohol und dann aus Ligroin umkristallisiert, zeigen sie einen Schmelzpunkt von 146°. Ausbeute 10%.

Der Ester ist in Petroläther unlöslich, in Äther schlecht löslich. In der Wärme löst er sich in Alkohol, Ligroin und Toluol. Versetzt man die alkoholische Lösung mit etwas verdünnter Eisenchloridlösung, so entsteht eine violette Farbe, die allmählich dunkler wird.

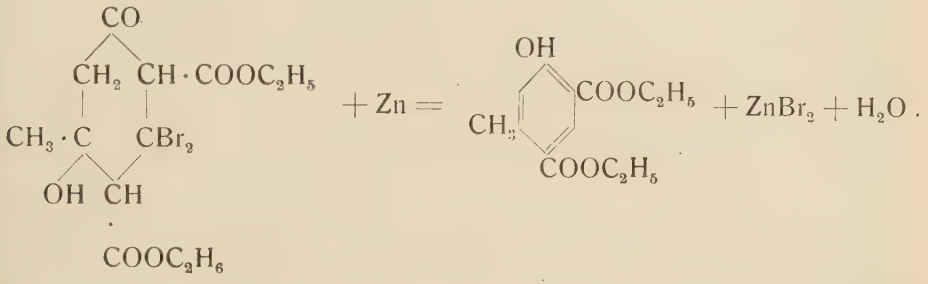
4,734 mg Sbst.: 6,655 mg CO_2, 1,510 mg H_2O.
13,267 mg Sbst.: 12,000 mg AgBr.
$C_{13}H_{16}O_5Br_2$ (411,96): Ber. C 37,86 H 3,91 Br 38,80.
Gef. C 38,34 H 3,57 Br 38,49.

Reinigung und Aktivierung des Zinks.

Zinkstaub wird mit verdünnter Essigsäure digeriert, um das Zinkoxyd herauszulösen. Dabei nimmt das Pulver eine dunklere Farbe an. Man wäscht es auf der Filterplatte schnell mit Wasser, bis die Waschflüssigkeit nicht mehr sauer reagiert. Durch Behandeln mit Alkohol und Äther wird das Zink getrocknet und dann sofort in Alkohol suspendiert. Diese Reinigung muß sehr schnell geschehen, da das reine Zinkpulver sich an der Luft stark erwärmt. Durch Anätzen des Metallpulvers mit Quecksilberchlorid (2 g auf 100 g Zink) wird das Zink aktiviert.

m-Oxyuvitinsäureester (VII).

1. Durch Einwirkung von aktiviertem Zink auf Dibrom-methyl-zyklohexanolondikarbonsäureester:



430 g frisch bereiteter (1 Mol) Bromester werden in 400 g absolutem Alkohol gelöst. Diese Lösung wird im Laufe von 4 Tagen zu einer Suspension von 100 g (1,5 Mol) aktiviertem Zink in 500 g absolutem Alkohol gegeben, die auf dem Wasserbad erhitzt wird.

Die Apparatur besteht aus einem 3 l fassenden langhalsigen Rundkolben, der mit einem Kugelkühler verbunden wird. Auf dem Kühler befindet sich ein Scheidetrichter, dessen Ansatzrohr kapillar ausgezogen ist. Bei dieser Anordnung wird die herabtropfende Lösung von dem im Kühler kondensierten Alkohol stark verdünnt.

Nach 4 Tagen filtriert man die Lösung und engt sie im Vakuum bei einer Temperatur von 40° auf etwa 350 ccm ein. Der Rückstand wird mit Wasser gründlich ausgewaschen, um das Zinkbromid herauszulösen, und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Chlorkalzium wird der Äther abgedampft. Es bleibt ein dunkelbraunes, leicht bewegliches Öl zurück, das im Vakuum bei 7—6 mm Druck destilliert wird. Bis zu einer Temperatur von 180° geht knapp die Hälfte der Flüssigkeit über, dann beginnt die Zersetzung.

Bei 4 mm Druck destilliert, fängt man die Hauptmenge (62%) des Destillates zwischen 150—162° auf, die nach kurzer Zeit völlig fest wird. Aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, zeigt die Substanz einen Schmelzpunkt von 51°.

7,397 mg Sbst.: 16,83 mg CO_2, 4,26 mg H_2O.
$C_{13}H_{16}O_5$ (252,13): Ber. C 61,88 H 6,40.
Gef. C 62,00 H 6,44.

2. Aus Thioharnstoff und Dibrom-methylzyklohexanolondikarbonsäureester (VIII), auf welchen 48 Stunden Bromwasserstoff eingewirkt hat:

5 g dieses Bromproduktes wurden in 30 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 0,9 g Thioharnstoff versetzt. Dieser löste sich, fiel aber als bromwasserstoffsaures Salz (0,5 g) sofort wieder aus. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit frisch bereitetem Thioharnstoffhydrobromid lagen bei 112—113°. Nach dem Abdestillieren des Alkohols blieb ein z. T. kristalliner Rückstand übrig. Dieser wurde mit Petroläther digeriert und dadurch m-Oxyuvitinsäureester (1,2 g) isoliert. Ein geringer Anteil war in Wasser löslich und erwies sich nach dem Abdampfen des wäßrigen Auszuges als Thioharnstoffbromhydrat. Zurückblieb nur ein Harz.

1, 7-Dibrommethylenbisazetessigester (XI).

$$\begin{array}{l} Br \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH \cdot COOC_2H_5 \\ \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad CH_2 \\ \qquad\qquad\quad | \\ Br \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH \cdot COOC_2H_5 \end{array}$$

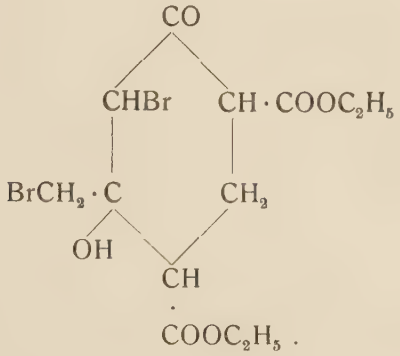
210 g (1 Mol) frisch destillierter γ-Bromazetessigester werden mit 42 g (½ Mol) einer wäßrigen Formaldehydlösung (36%) unter Zugabe von 125 ccm Alkohol kondensiert. Zur Anregung der Reaktion fügt man nach und nach 12 g Natriumbikarbonat zu und schüttelt recht oft um. Die Kondensation verläuft träge, die Temperatur steigt allmählich auf 8° über Zimmertemperatur. Durch das ausgeschiedene Wasser trübt sich die Flüssigkeit und hat sich nach 48 Stunden in zwei Schichten getrennt. Das Öl wird mit Wasser mehrmals gewaschen und dann in Äther aufgenommen. Man trocknet die ätherische Lösung über Chlorkalzium, dampft den Äther bei 40° ab und erhält dann ein leicht bewegliches, fast farbloses Öl vom Sdpkt.$_4$ 185° (leichte Zersetzung).

Das Präparat ist nicht rein. Es enthält noch zu 15—20% γ-Bromazetessigester, der bei 4 mm und 95—97° überging und durch Thioharnstoff als μ-Aminothiazolessigester nachgewiesen wurde. Eine Verlängerung der Reaktionsdauer verbesserte nicht die Ausbeute.

Bei längerem Erhitzen des Reaktionsproduktes im Vakuum erleidet es eine Zersetzung, die zu einem bromfreien Körper von der Zusammensetzung $C_9H_8O_6$ führt. Er schmilzt bei 243°.

4,553 mg Sbst.: 8,540 mg CO_2, 1,560 mg CO_2.
$C_9H_8O_6$ (212,1): Ber. C 50,94 H 3,80.
Gef. C 51,16 H 3,83.

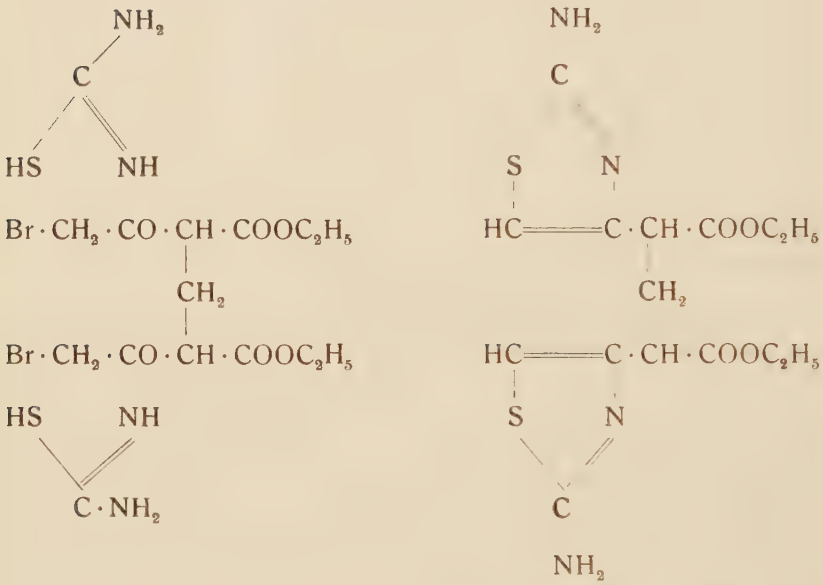
Läßt man den Dibrommethylenbisazetessigester etwa drei Wochen stehen, so hat er sich in ein zähflüssiges Öl verwandelt und bildet dann mit Thioharnstoff nicht mehr den im folgenden Abschnitt beschriebenen Methylenbis-aminothiazolessigester, sondern nur eine harzartige Masse. Der Dibromester hat sich also in seine zyklische Form, den 5-Brommethyl-5-oxy-6-bromzyklohexanon-2, 4-dikarbonsäureester umgelagert.



Die mehrstündige Einwirkung von Bromwasserstoffeisessig auf den Dibrommethylenbisazetessigester bei annähernd 0° liefert eine Substanz, die die Zusammensetzung $C_{21}H_{25}O_9Br_2$ besitzt. Sie schmilzt bei 106°.

2,667 mg Sbst.: 4,290 mg CO_2, 1,010 mg H_2O.
2,409 mg Sbst.: 1,545 mg AgBr.
$C_{21}H_{35}O_9Br_2$ (581,2): Ber. C 43,36 H 4,34 Br 27,53.
Gef. C 43,87 H 4,24 Br 27,29.

Methylenbis-μ-aminothiazolessigester (XII).



3 g frisch bereiteter, roher 1, 7-Dibrommethylenbisazetessigester (7/1000 Mol) werden in 15 g Alkohol gelöst und 1,1 g (14/1000 Mol) Thioharnstoff zugegeben. Dieser löst sich allmählich unter ganz geringer Erwärmung. Nach beendeter Reaktion wird der Alkohol abgedampft. Die bromwasserstoffsauren Salze der Aminothiazolester bleiben als zähflüssiges Öl zurück. Dieses löst man unter Zugabe einiger Tropfen Salzsäure in Wasser und äthert die trübe Flüssigkeit aus, um sie von Verunreinigungen zu befreien. Dann fällt man mit Ammoniak die Basen aus und nimmt sie in Äther auf. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit wasserfreiem Natriumsulfat wird der Äther abdestilliert. Der zurückbleibende zähflüssige Sirup wird nach dem Erkalten mit wenig Alkohol angerieben. Die Kristalle werden durch mehrfaches Umkristallisieren aus Alkohol von μ-Aminothiazolessigester (Smp. 94°) befreit. Sie schmelzen bei 158°.

5,100 mg Sbst.: 8,705 mg CO_2, 2,590 mg H_2O.
$C_{15}H_{22}O_4N_2S_2$ (386,32): Ber. C 46,59 H 5,74.
Gef. C 46,60 H 5,69.

Dimethylpyrondikarbonsäureester aus seiner Dibromverbindung.

10 g Dibromdimethylpyrondikarbonsäureester[35]) löst man in 80 g absolutem Alkohol. 3 g gereinigtes Zink werden in 20 g absolutem Alkohol unter Zusatz einiger Kristalle Quecksilberchlorid suspendiert. Diese Flüssigkeit wird vorsichtig zu der erwärmten Lösung des Dibromesters gegeben, denn die Reaktion setzt heftig ein. Die Flüssigkeit schäumt auf und die hellgelbe Farbe der Lösung geht dabei in Dunkelrotbraun über. Man kühlt mit Wasser. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung in 250 g einer zweiprozentigen Natriumbikarbonatlösung eingetragen. Das in Lösung befindliche Zink fällt als Karbonat aus, wird abgesaugt und mit Alkohol nachgewaschen. Den Alkohol des Filtrats läßt man abdunsten und schüttelt es mit Äther aus. Der Rückstand der ätherischen Lösung enthielt Dimethylpyrondikarbonsäureester. Smp. 80°. Ausbeute 1,4 g.

Einwirkung von Zink auf 1, 7-Dibrommethylenbisazetessigester.

75 g (0,17 Mol) Dibrommethylenbisazetessigester (XI) werden in 400 g absolutem Alkohol gelöst und im Laufe von 3 Tagen in eine Suspension von 25 g (0,38 Mol) aktiviertem Zink in 400 g absolutem Alkohol eingetragen, die auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt wird (Apparat siehe: m-Oxyuvitinsäureester S. 23). Nach beendeter Reaktion wird die braune Flüssigkeit filtriert und auf etwa 100 ccm im Vakuum bei einer Temperatur von 40° eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Chlorkalzium wird der Äther abdestilliert. Man erhält schließlich 34 g eines braunen Öls, das bei der Destillation im Vakuum in drei Fraktionen zerlegt wird. Der Rückstand zersetzte sich bei höherem Erhitzen.

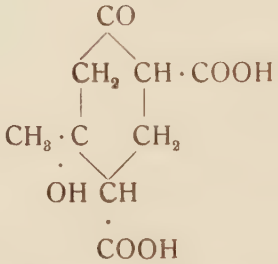
Fraktion I (4 g) ist Azetessigester, nachgewiesen als Semikarbazon, Fraktion II (2 g) ist γ-Bromazetessigester. Fraktion III (7 g) enthält Methylenbisazetessigester, der durch Einwirkung von Hydrazinhydrat in Methylenbismethylpyrazolon übergeführt wurde.

---

35) Die Vorschrift von Palazzo (Ref.: Chem. Zentralbl. 1905, I, 1258/59) wurde abgeändert: 20 g Dimetylpyrondikarbonsäureester, der aus Kupferazetessigester und Phosgen darzustellen ist, werden in 450 g siedendem Schwefelkohlenstoff gelöst und tropfenweise eine Mischung von 24 g Brom mit 100 ccm Schwefelkohlenstoff zugegeben. Zwölf Stunden nach beendeter Reaktion ist nur der Dibromdimethylpyrondikarbonsäureester auskristallisiert. Aus Alkohol umkristallisiert betrug die Ausbeute 70% d. Th. Palazzo erhielt dagegen ein Dibrom- und Tetrabromsubstitutionsprodukt, den Dibromester, in einer Ausbeute von 34%.

5-Methyl-5-oxyzyklohexanon-2, 4-dikarbonsäure (XV).

Durch Verseifung der Fraktion III des soeben beschriebenen Versuches.



0,256 g des Esters (Fraktion III) werden mit etwas mehr als der berechneten Menge n/10 KOH unter Zusatz von 10 ccm Alkohol etwa 2—3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nachdem alles gelöst ist, äthert man die Flüssigkeit in alkalischer Lösung aus. Dann wird mit der entsprechenden Menge n/10 HCl die Säure freigemacht und die ausfallende Substanz in Äther aufgenommen. Dampft man den Äther ab, so bleibt ein Öl zurück, das nach 24 Stunden erstarrt ist. Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform und dann aus Ligroin unter Zusatz von Essigester schmilzt die Säure bei 118°.

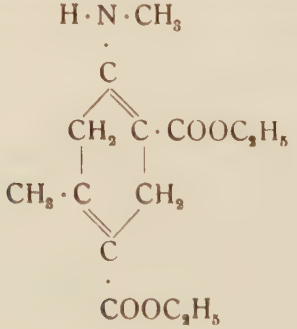
In Alkohol, Azeton und Wasser ist sie leicht löslich.

3,858 mg Sbst.: 7,050 mg CO_2, 1,980 mg H_2O.

$C_9H_{12}O_6$ (216,1): Ber. C 49,98 H 5,60.
Gef. C 49,84 H 5,75.

Die Einwirkung von Methylamin auf Methylenbisazetessigester.

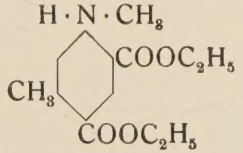
a) 1-Methylamino-5-methyldihydroisophtalsäureester.



27 g (1/10 Mol) Methylenbisazetessigester werden in 21 ccm (3/20 Mol) einer alkoholischen Methylaminlösung gelöst, die 21,9% Methylamin enthielt. Die zuerst fast wasserhelle Flüssigkeit färbte sich bald orange und erwärmt sich auf mehr als 60°, wenn man nicht mit Wasser kühlt. Nach 2 Tagen wird der Alkohol abgedampft und die noch wasserhaltige Flüssigkeit über Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Der Verlauf (Sdpkt.$_{14}$ 105°) besteht aus Methylaminokrotonsäureester, der sich durch Erhitzen mit Salzsäure wieder zu Azetessigester verseifen läßt. Der so zurückgebildete Azetessigester wurde mit Hydrazinhydrat als Methylpyrazolon nachgewiesen.

Die Hauptmenge geht bei 4 mm und 195° über (leichte Zersetzung). Die Substanz ist sehr empfindlich gegen Säuren und verändert sich beim längeren Stehen unter Kristallbildung.

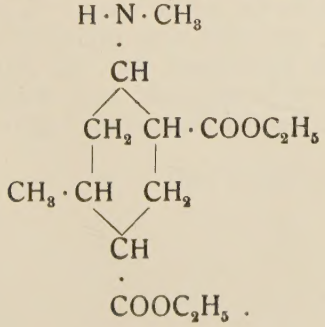
b) 1-Methylamino-5-methylisophtalsäureester.



Dieser Ester scheidet sich in Form von Kristallen aus dem eben beschriebenen Reaktionsprodukt nach längerem Stehen desselben ab. Er besitzt nur sehr geringe basische Eigenschaften. Die Substanz löst sich zwar in konzentrierter Salzsäure beim Erwärmen, fällt aber schon beim Verdünnen mit Wasser wieder aus. Smp. 77°.

4,676 mg Sbst.: 10,875 mg CO_2, 3,010 mg H_2O.
5,724 mg Sbst.: 0,254 ccm N (764 mm, 20,5°).
$C_{14}H_{19}O_4N$ (265,16): Ber. C 63,40 H 7,17 N 5,32.
Gef. C 63,43 H 7,20 N 5,19.

c) 1-Methylamino-5-methylzyklohexan-2, 4-dikarbonsäureester.



Bei der Einwirkung von etwas mehr als 1 Mol Salzsäure auf den Methylamino-methyldihydroisophtalsäureester geht ein Teil der Substanz in Lösung. Der zunächst ölige Rest bleibt ungelöst und erstarrt bald. Er schmilzt ebenfalls bei 77° und ist identisch mit dem Methylamino-methylisophtalsäureester. Der gelöste basische Anteil fällt auf Zusatz von Ammoniak wieder aus und wird in Äther aufgenommen. Das nach dem Abdampfen des Äthers zurückbleibende Öl siedet sehr hoch. Sdpkt.$_{2-3}$ 180°. Gegen katalytisch erregten Wasserstoff zeigt es sich sehr beständig und nimmt keine Spur von Wasserstoff mehr auf.

0,2286 g Sbst.: 9,8 ccm N (20°, 754 mm).

$C_{14}H_{25}O_4N$ (271,2): Ber. N 5,16.
Gef. N 4,95.

Verseifung und Decarboxylierung des Methylamino-methyl-isophtalsäureesters.

2 g des Esters werden in etwas mehr als der berechneten Menge alkoholischer ½n KOH gelöst und 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird die Flüssigkeit mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit der entsprechenden Menge in ½n HCl neutralisiert. Der Niederschlag wird in Äther aufgenommen und dieser nach dem Trocknen der Lösung abdestilliert. Der Rückstand schmilzt bei 197°.

Zur Abspaltung von Kohlendioxyd werden nach der Methode von *Waser*[36]) 1 g der Säure mit 2 g Fluoren innig gemischt und dann in einem Ölbad etwa ½ Stunde auf 250° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch zweimal mit Salzsäure gekocht. Die salzsauren Auszüge werden nach dem Erkalten filtriert und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Das ausfallende Öl nimmt man in Äther auf und dampft ihn nach dem Trocknen der Flüssigkeit wieder ab.

Das zurückbleibende Öl wurde etwa 1 Stunde mit 5 g Essigsäureanhydrid erhitzt. Der nach dem Abdestillieren der Flüssigkeit im Vakuum bleibende Rückstand war die Azetylverbindung des N-Methyl-m-toluidins. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit einer frisch bereiteten Vergleichssubstanz lagen bei 73—74°.

36) Chem. Zentralbl. 1926, I, 1400.

Vorstehende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. K. Bodendorf, z. Zt. Direktor des Pharmazeutischen Insitutes in Instanbul, ausgeführt.

Herrn Prof. Dr. K. Bodendorf möchte ich für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Ebenso bin ich Herrn Prof. Dr. C. Mannich, Direktor des Pharmazeutischen Institutes der Universität Berlin, für seine weitgehende Unterstützung und sein stetes Wohlwollen zu bleibendem Danke verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 4. Oktober 1909 wurde ich, Gerhard Steinke, als Sohn des Geschäftsführers Max Steinke in Berlin geboren. Die Reifeprüfung bestand ich Ostern 1928 im Treitschke-Reformrealgymnasium in Berlin-Wilmersdorf.

Meine praktische Ausbildung als Apotheker erhielt ich in Buckow (i. d. Mark) und in der Fürst-Bismarck-Apotheke in Berlin. Nach bestandenem Vorexamen arbeitete ich von April 1930 bis März 1931 als Assistent in der Apotheke am Breitenbachplatz in Berlin-Steglitz. Ich studierte dann Pharmazie an der Universität Berlin und bestand Ostern 1933 die pharmazeutische Staatsprüfung. Seitdem widmete ich mich dem Studium der Chemie und legte im Juni 1934 das chemische Verbandsexamen ab. Anschließend begann ich mit der Bearbeitung meiner Dissertation.